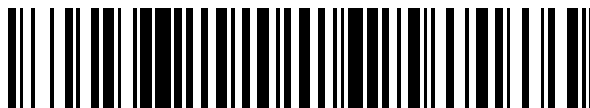


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 294**

21 Número de solicitud: 201230356

51 Int. Cl.:

C07C 331/20 (2006.01)

A61K 31/26 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

09.03.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

14.10.2013

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (55.0%)**

Serrano, 117

28006 Madrid ES y

UNIVERSIDAD DE SEVILLA (45.0%)

72 Inventor/es:

KHIAR EL WAHABI, Noureddine;

FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ, Inmaculada y

RECIO JIMÉNEZ, Rocío

74 Agente/Representante:

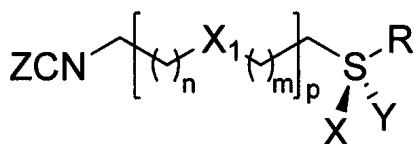
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

54 Título: **Compuestos derivados de sulforafano, método de obtención y su uso médico, alimenticio y cosmético**

57 Resumen:

Compuestos derivados de sulforafano, método de obtención y su uso médico, alimenticio y cosmético
La presente invención proporciona una nueva serie de compuestos con fórmula general (I):

Á
Á
Á
Á
Á
Á
Á
Á
Á
Á
Á



(I)

y sus formas enantiómeras o isómeros ópticos, pertenecientes a la familia de derivados del sulforafano, así como su método de obtención. Por otra parte, se describe también los múltiples usos médico (farmacéutico, homeopático y fitoterapéutico), alimenticio, cosmético y dietético de dicha serie de compuestos, especialmente su uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades y cualquier tipo de afección o daño que cursen con un proceso oxidativo, o que aún no estando implicadas en este proceso transcurran a través del factor de transcripción Nrf2, como puede ser el cáncer.

ES 2 425 294 A1

DESCRIPCIÓN

COMPUESTOS DERIVADOS DE SULFORAFANO, MÉTODO DE OBTENCIÓN Y SU USO MÉDICO, ALIMENTICIO Y COSMÉTICO

5

Sector de la técnica

La presente invención va dirigida principalmente al sector farmacéutico con aplicaciones destinadas a la prevención y/o tratamiento de enfermedades y cualquier tipo de afección o daño que cursen con un proceso oxidativo, o que aún no estando implicadas en este proceso, transcurran a través del factor de transcripción Nrf2. Asimismo, la invención es aplicable a cualquier sector industrial con aplicación alimenticia, homeopática, fitoterapéutica, dietética y/o cosmética.

Estado de la técnica anterior

15

Estudios epidemiológicos y clínicos han aportado evidencias concluyentes que muestran que poblaciones con dieta rica en crucíferas como el brócoli, la coliflor, la lombarda, las coles de Bruselas, o la col son menos propensas a desarrollar determinados tipos de cánceres, como los del tracto gastrointestinal y respiratorio. La prevención de la carcinogénesis química y el efecto quimio-terapéutico que proporciona este tipo de dietas han sido atribuidos al alto contenido en compuestos fitoquímicos que se caracterizan estructuralmente por contener un grupo funcional de tipo isotiocianato (Conaway, C. C.; Yang, Y. M. *Curr. Drug Metab.* 2002, 3, 233).

En 1992, a partir de extractos de brócoli, se aisló por primera vez el sulforafano [(R_S)-1-isotiocianato-4-(metilsulfinil)-butano]. Esta molécula quiral, caracterizada por contener los grupos funcionales isotiocianato y sulfóxido, es uno de los mayores inductores de las enzimas detoxificantes de fase II y su elevada actividad como agente quimiopreventivo se encuentra ampliamente documentada. De este modo, en la última década ha crecido enormemente el interés de la comunidad científica en este tipo de compuestos y otros análogos que puedan mejorar las propiedades terapéuticas y farmacológicas del mismo.

El sulforafano ayuda a la prevención de cáncer de colon, y actúa como agente dietético preventivo contra el desarrollo de cáncer gástrico provocado por acción del *Helicobacter pylori*. Estudios clínicos y preclínicos recientes confirman esta misma actividad quimiopreventiva en mujeres con riesgo de padecer cáncer de pecho.

Además de los efectos sobre la prevención, el sulforafano y ciertos análogos han confirmado en líneas celulares humanas que son eficaces en el tratamiento de distintos tipos de cánceres ya establecidos, como el de colon y páncreas entre otros. Esta actividad anticancerosa se debe en parte a que son capaces de inducir apoptosis celular gracias a la presencia del grupo isotiocianato (Min Jung Kim; So Hee Kim; Soo-Jeong Lim. *Anticancer research.* 2010, 30, 3611-3619). Así el (R) sulforafano inhibe el crecimiento de células humanas de cáncer de próstata tanto in vitro como in vivo y retrasa el desarrollo de este tipo de cáncer en modelos de ratón transgénico.

Recientemente se ha demostrado que el sulforafano ejerce una protección frente a la radiación ultravioleta, evitando así el daño solar, la degeneración causada por ROS (*Reactive oxygen species*) y el desarrollo de cáncer de piel (Talalay P.; Fahey J.W.; Healy Z.R.; Wehage S.L.; Benedict A.L.; Min C.; Dinkova-Kostova A.T. *PNAS.* 2007, 104, 17500-17505). También protege contra la inflamación respiratoria que causa enfermedades como el asma, la rinitis alérgica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)(Riedl M.A.; Saxon A.; Díaz-Sánchez D. *Clinical Immunology.* 2009, 130, 244-251).

Cabe destacar que este fitoquímico es capaz de inhibir la desgranulación mastocitaria, por lo que pueden ser utilizados como medicamentos, alimentos naturales y cosméticos para el tratamiento de enfermedades atópicas, incluyendo la rinitis atópica, conjuntivitis y dermatitis (solicitud de patente japonesa no. JP 2006301959).

Otra de las propiedades que se les atribuye a estos isotiocianatos derivados del sulforafano es la actividad antimicrobiana frente a bacterias gram positivas, gram negativas y levaduras. Además se ha demostrado que estos derivados ejercen un efecto protector contra la enfermedad de Parkinson (en modelo de ratón) y que también tienen propiedades diuréticas, antianémicas y laxantes entre otras.

El estudio de las bases moleculares del mecanismo de acción del sulforafano indica que este producto actúa de manera indirecta como agente antioxidante, mediante la estimulación de las enzimas de detoxificación de fase II. En concreto, activa el factor de transcripción citoprotector Nrf2.

Nrf2 es un factor de transcripción que regula la expresión de muchas enzimas detoxificantes y antioxidantes. La proteína KEAP1 es un represor citoplásmico del Nrf2 que inhibe su capacidad de traslocación al núcleo, donde estimula la expresión génica de las enzimas detoxificantes de fase II. Nrf2 interactúa con la proteína KEAP1 a través del dominio rico en glicina de esta última y la región hidrofílica en el dominio NEH2 de Nrf2. KEAP1 contiene muchos residuos de cisteína, por lo que los inductores enzimáticos de Fase II y/o los prooxidantes pueden oxidar o modificar covalentemente estos residuos de cisteína. Como resultado, Nrf2 se separa de KEAP1 y se trasloca al núcleo. Una vez allí, Nrf2 se asocia a la proteína MAF pequeña (término derivado de virus del

musculoaponeurótico-fibrosarcoma). Nrf2/MAF forman un heterodímero que se une al elemento de respuesta antioxidante (ARE) y presenta como diana a los genes codificantes de enzimas detoxificantes de fase II o enzimas antioxidantes como la glutatión S-transferasa $\alpha 2$ (GSTA2), quinona oxidoreductasa NADP (H) (NQO1), γ -glutamato cisteína ligasa (γ -GCLC y γ -GCLM) y la hemo-oxigenasa-1 (HO-1).

El sulforafano interacciona directamente con KEAP mediante un enlace covalente a través de sus grupos tiol. El 6-(metilsulfinil)hexil isocianato (6-HITC), un sulforano análogo al del rábano picante wasabi japonés, estimula la translocación de Nrf2, que después activa ARE.

Por tanto, y contrariamente a los antioxidantes directos en los que cada molécula sólo es capaz de neutralizar a otra molécula de un radical libre y se destruyen en el proceso, el efecto antioxidante del sulforafano es más duradero y eficaz ya que activa genes implicados en la protección frente a cualquier agente oxidante o cancerígeno (factor epigenético) (Young-Joon S. *Science*. 2003, 3, 768).

Además, recientemente se ha demostrado que el factor Nrf2 juega un papel importante en la regulación del factor de crecimiento, señalización y reparación de tejidos, en concreto regeneración del hígado inducida por estrés oxidativo (Beyer T.; Xu W.; Teupser D.; Keller U.; Bugnon P.; Hildt E.; Thiery J.; Yuet Wai K.; Werner S. *The EMBO Journal*. 2008, 27, 212-223).

Sin embargo, la baja solubilidad del sulforafano en agua, junto con su relativa estabilidad química han impedido su desarrollo como medicamento y su uso clínico. Además, debido a las restricciones de las agencias del medicamento sobre productos quirales, es imperativo disponer de ambos enantiómeros del sulforafano y/o análogos con el fin de determinar para cada uno de ellos su actividad biológica y citotoxicidad. En este sentido, siendo el sulforafano en particular y los sulfinil isotiocianato en general dialquil sulfóxidos, su síntesis en forma enantiopura por las metodologías descritas en la literatura es impracticable.

Para la síntesis de este tipo de compuestos una de las dificultades más importantes radica en la quiralidad del grupo sulfóxido. Principalmente se usan dos metodologías para la síntesis de sulfóxidos quirales (I. Fernández, N. Khair. *Chem. Rev.* 2003, 103, 3651):

- Oxidación asimétrica de sulfuros proquirales: en la que se utiliza un metal como catalizador. La limitación de esta metodología está en que sólo se produce una buena inducción asimétrica cuando existe una importante diferencia de tamaño entre los sustituyentes.
- Otra vía es la metodología de Andersen, modificada por Mioskowski y Solladié, que permite obtener un sulfinato diastereoisoméricamente puro: el (S)-*p*-toluenosulfinato de mentilo, mediante un proceso de transformación asimétrica inducida por cristalización. El inconveniente de esta metodología es que sólo se obtiene una buena inducción asimétrica de los arilsulfóxidos.

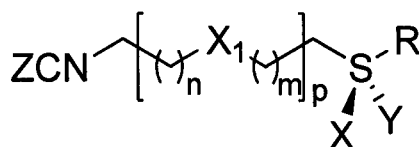
En 2009 se publica una nueva metodología que permite obtener el sulforafano y ciertos análogos de forma enantioméricamente pura (Khair N.; Werner S.; Mallouk S.; Lieder F.; Alcudia A.; Fernandez I. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 6002-6009). El acceso a análogos de origen sintético facilita realizar estudios y establecer conclusiones estructura-actividad. De este modo se prepararon una serie de compuestos que permitieron determinar que existe una influencia de la naturaleza del sustituyente del azufre sulfinílico sobre la actividad. Aunque estos derivados de sulforafano preparados mostraron actividad, ésta fue superior en los alquil que en los arilsulfinilderivados, observándose una disminución de dicha actividad al aumentar el tamaño del grupo alquilo.

En la presente invención se sintetizan por vez primera derivados o análogos del sulforafano más hidrosolubles que los conocidos hasta ahora, teniendo en cuenta que una mayor hidrofiliía les puede otorgar una mejor biodisponibilidad. Además, en la presente invención se emplea una metodología desarrollada en el grupo de investigación en el que se integran los inventores, para la síntesis, por vez primera, de ambos isómeros ópticos o enantiómeros de análogos hidrofílicos del sulforafano de manera eficiente y enantiodivergente (síntesis enantiopura). Cabe destacar, que este método emplea tan solo un único alcohol quiral (DAG) para la síntesis de dos sulfinatos epímeros en el azufre sulfinílico, debido a un efecto estereodirector de la base aquiral utilizada en el proceso. Adicionalmente, esta metodología transcurre mediante una resolución cinética dinámica de los cloruros de sulfinilo de partida. Es decir, esta metodología permite acceder de manera selectiva a ambos enantiómeros. Los análogos sintetizados han mostrado excelentes características como activadores del factor de transcripción Nrf2 y una discriminación quiral en la activación de ciertas enzimas de detoxificación de fase II.

Descripción de la invención

De forma general, la invención se refiere a un compuesto para su uso como una composición farmacéutica, homeopática, fitoterapéutica, alimenticia, dietética o cosmética destinada principalmente a la prevención o tratamiento de enfermedades y cualquier tipo de afección o daño que cursen con un proceso oxidativo, o que aún no estando implicadas en este proceso, transcurran a través del factor de transcripción Nrf2.

En un primer aspecto, la invención se dirige a un compuesto de fórmula general (I):



Fórmula (I)

donde:

R es una cadena lineal, ramificada, cíclica, heterocíclica, cíclica aromática, heterocíclica aromática, saturada, insaturada o un NR^1R^2 , donde R^1 y R^2 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H, cadena lineal, ramificada, cíclica, heterocíclica, cíclica aromática, heterocíclica aromática, saturada e insaturada;

X e Y son seleccionados entre (un átomo de) oxígeno y un par de electrones, de tal forma que cuando $\text{X}=\text{oxígeno}$ entonces $\text{Y}=\text{par de electrones}$, o viceversa (cuando $\text{X}=\text{par de electrones}$ entonces $\text{Y}=\text{oxígeno}$);

X_1 es seleccionado dentro del grupo compuesto por oxígeno, azufre, NR^3 y $^+\text{NR}^4\text{R}^5$, donde R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H, cadena lineal, ramificada, cíclica, saturada e insaturada;

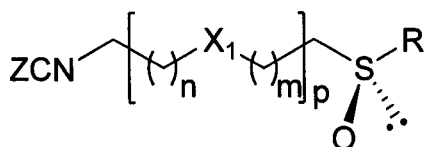
n y m son un número entero natural mayor o igual a 0;

p es un número entero natural mayor o igual a 1; y

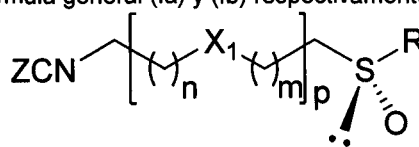
Z es azufre o selenio.

Los compuestos de fórmula (I) descritos son derivados (o análogos) del sulfurafano, pertenecientes a la familia de los isotiocianatos e isoselenocianatos. Estos compuestos constituyen nuevos análogos hidrosolubles del sulfurafano, que presentan una alta biodisponibilidad, mejor que la de los compuestos conocidos hasta ahora debido a su mayor hidrofiliía. Estos compuestos, al igual que el sulfurafano, tienen en su estructura un grupo sulfinilo quiral, por lo que existen en dos formas enantiómeras. De esta manera, la presente invención permite, por vez primera, acceder de manera selectiva a ambos enantiómeros de cada compuesto derivado del sulfurafano, tanto a los de configuración R como a los de estereoquímica S en el azufre.

De acuerdo con la descripción general anterior, un compuesto de fórmula (I) tal cual se describe cubre el caso en el cual X es un átomo de oxígeno cuando Y es un par de electrones, o Y es un átomo de oxígeno cuando X es un par de electrones, dando lugar a los compuestos de fórmula general (Ia) y (Ib) respectivamente:



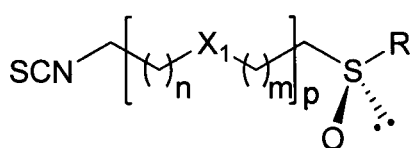
Fórmula (Ia)



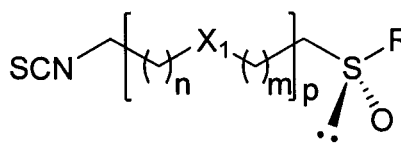
Fórmula (Ib)

donde R, Z, X_1 , m y n se definen como en la reivindicación 1.

En una realización preferente, Z es un átomo de azufre dando lugar a los compuestos de fórmula general (Ia') y (Ib'):



Fórmula (Ia')



Fórmula (Ib')

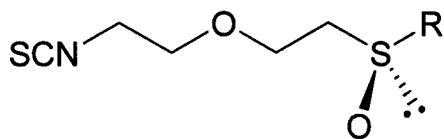
En una realización aun más preferente, X_1 es oxígeno.

En otra realización particular, R es una cadena lineal, ramificada, cíclica, heterocíclica, cíclica aromática, heterocíclica aromática, saturada, insaturada o una amina secundaria. En una realización todavía más preferida de la invención, R es una cadena alquílica lineal o ramificada. En otra realización aun más preferida, la cadena alquílica es saturada.

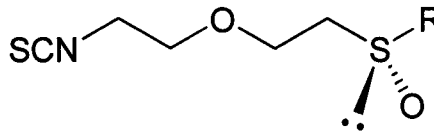
En otra realización particular, n es igual a m, más preferentemente n y m son iguales y están comprendidos entre 1 y p, y aún más preferentemente entre 1 y 3, incluidos ambos límites. En caso más preferido todavía, n y m son iguales a 1.

En una realización particular, p está comprendido entre 1 y 3.

Una realización aún más preferente de la invención lo constituye el compuesto de fórmula la' y lb' en los que X_1 es oxígeno, n y m son iguales a 1 y p es igual a 1, dando lugar los compuestos de fórmula la'(1) y lb'(1):

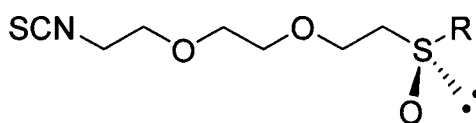


Fórmula (la'(1))

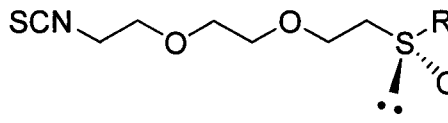


Fórmula (lb'(1))

Otra realización preferente de la invención lo constituye el compuesto de fórmula la' y lb' en los que X_1 es oxígeno, n y m son iguales a 1 y p es 2 dando lugar los compuestos de fórmula la'(2) y lb'(2):

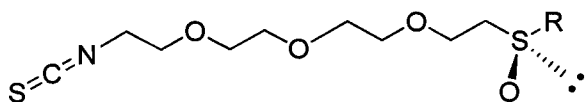


Fórmula (la'(2))

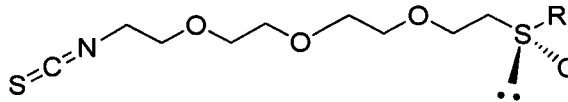


Fórmula (lb'(2))

Otra realización preferente de la invención lo constituye el compuesto de fórmula la' y lb' en los que X_1 es oxígeno, n y m son 1 y p es igual a 3 dando lugar los compuestos de fórmula la'(3) y lb'(3):



Fórmula (la'(3))



Fórmula (lb'(3))

En otra realización aun más preferida de la invención, R es un grupo metilo.

El término "cadena lineal" se refiere en la presente invención a una cadena formada por un número comprendido entre 1 y 15 átomos de carbono unidos entre sí mediante enlaces covalentes C-C, complementada su estructura con uniones a hidrógenos.

El término "cadena ramificada" se refiere en la presente invención a una cadena carbonada, en la que existe al menos 1 átomo de carbono adicional enlazado a alguno de los átomos que constituye dicha cadena.

El término "cadena cíclica" se refiere en la presente invención a una cadena formada por un número comprendido entre 3 y 8 átomos de carbono con estructura de anillo, que se puede considerar el resultado de eliminar un hidrógeno del carbono terminal de una cadena lineal y unirlo al primer carbono de la cadena.

El término "cadena heterocíclica" se refiere en la presente invención a una cadena estable monocíclica, bicíclica o tricíclica de 3 a 15 miembros, que consiste en átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre, y que está insaturada, saturada o parcialmente saturada. Preferiblemente tiene de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos y más preferiblemente de 5 a 6 miembros con uno o más heteroátomos, y aún mas preferiblemente con 1 o 2 heteroátomos. Para el propósito de esta invención el heterociclo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir anillos fusionados. Los átomos de nitrógeno, carbono y azufre del radical heterocíclico opcionalmente pueden estar oxidados; los átomos de nitrógeno opcionalmente pueden estar cuaternizados y el radical heterocíclico puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. Ejemplos de heterociclos pueden ser, no limitativamente: tetrahydrofurano, dioxano, y piperidina.

El término "cadena cíclica aromática" se refiere en la presente invención a cadenas carbonadas constituidas por sistemas monocíclicos o policíclicos de naturaleza aromática.

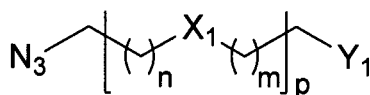
El término "cadena heterocíclica aromática" se refiere en la presente invención a cadenas cíclicas aromáticas en las que uno o más átomos del ciclo consiste en heteroátomos de N, O o S.

El término "cadena saturada" se refiere en la presente invención a una cadena carbonada en la que no hay ningún doble o triple enlace.

El término "cadena insaturada" se refiere en la presente invención a cadenas carbonadas en las que existe al menos un doble o triple enlace C-C.

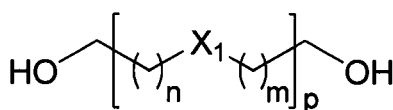
En un segundo aspecto, la presente invención se refiere al procedimiento de obtención de un isotiocianato o isoselenocianato de fórmula (I) como el descrito anteriormente, en cualquiera de sus variantes, que comprende las siguientes etapas:

(1) obtener un compuesto de estructura (V):



Fórmula (V)

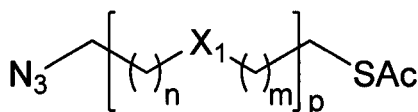
a partir de un compuesto de fórmula (II):



Fórmula (II)

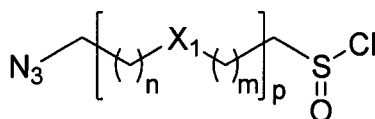
mediante transformación de los hidroxilos en buenos grupos salientes Y_1 , donde Y_1 representa un átomo de halógeno o un grupo sulfonato y posterior reacción de uno de los buenos grupos salientes Y_1 con azida sódica en un disolvente orgánico, consiguiéndose la incorporación en el compuesto de fórmula (V) de la función azida;

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) obtenido en la etapa anterior con tioacetato de potasio, en disolvente orgánico, para dar el compuesto de fórmula general (VI):



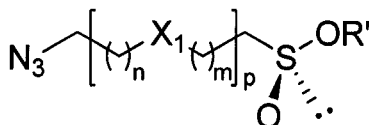
Fórmula (VI)

(3) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (2) con cloruro de sulfurilo y con anhídrido acético, en disolvente orgánico, a baja temperatura para dar el cloruro de sulfinilo de polietilenglicol con un grupo azida de estructura (VII):

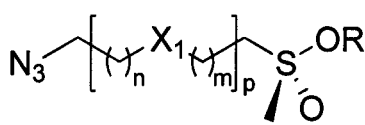


Fórmula (VII)

(4) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (3) con un alcohol secundario quiral derivado de carbohidratos $\text{R}'\text{OH}$, en un disolvente orgánico a baja temperatura y en presencia de una base estéricamente impedida o de una base estéricamente no impedida, para rendir un compuesto de estructura (VIII), o de estructura (VIIIa), respectivamente:

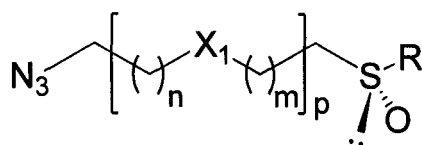


Fórmula (VIII)

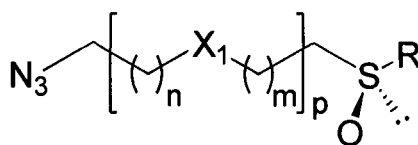


Fórmula (VIIIa)

(5) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa anterior (4) con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un organometálico de fórmula R^6M , un Grignard R^6MgX^2 , y un $\text{R}^1\text{R}^2\text{NM}$, donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en cadena lineal, ramificada, cíclica, heterocíclica, cíclica aromática, heterocíclica aromática, saturada e insaturada; R^1 y R^2 tienen el mismo significado que el definido para la fórmula general (I); X^2 es un átomo de halógeno y M es un átomo metálico, en un disolvente orgánico a baja temperatura para obtener un producto de fórmula (IX) o fórmula (IXa):



Fórmula (IX)

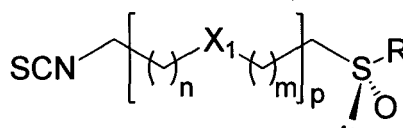


Fórmula (IXa)

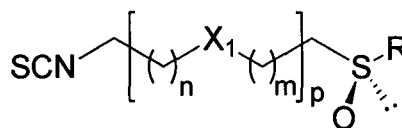
y

(6) transformar el grupo azida del compuesto de fórmula (IX) o (IXa) de la etapa anterior en un grupo ZCN, de tal forma que:

(6') en el caso donde Z es azufre en la fórmula general (I), dicha transformación comprende hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (5) con una triarilfosfina, preferentemente trifenilfosfina, en un disolvente orgánico, calentando, y en un segundo paso con disulfuro de carbono, para obtener el producto de fórmula (X) o (Xa), respectivamente:



Fórmula (X)

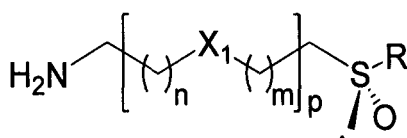


Fórmula (Xa)

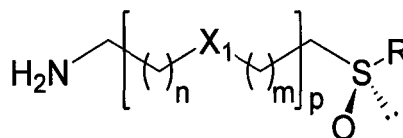
o

(6'') en el caso donde Z es selenio en la fórmula general (I), dicha transformación comprende

(6''a) hacer reaccionar la azida del compuesto (IX) o (IXa) con un agente reductor, para obtener un producto de fórmula (XI) o fórmula (XIa) respectivamente:

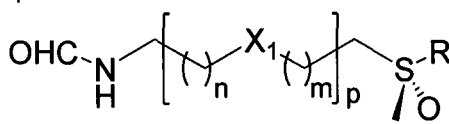


Fórmula (XI)

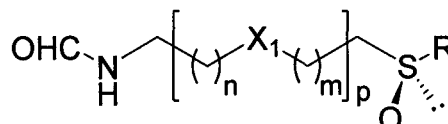


Fórmula (XIa)

(6''b) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (6''a) de fórmula (XI) o (XIa), con un agente de transferencia de grupo formilo, para dar el compuesto de fórmula (XII) o (XIIa) respectivamente:



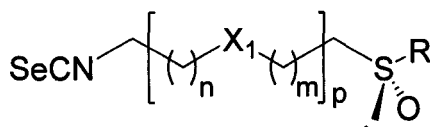
Fórmula (XII)



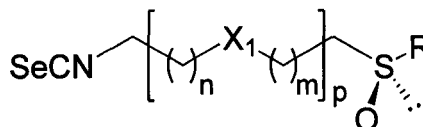
Fórmula (XIIa)

y

(6''c) transformar la formamida obtenida en la etapa (6''b) de fórmula (XII) o (XIIa), en un isoselenocianato de fórmula (XIII) o (XIIIa), con tiofosgeno y selenio, en presencia de una base y en disolvente orgánico:



Fórmula (XIII)



Fórmula (XIIIa)

donde n, m, p, X₁ y R tienen el significado previamente mencionado;

Y₁ es un átomo de halógeno o un sulfonato, preferentemente sulfonato, muy preferentemente mesilato o triflato;

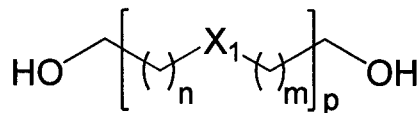
R' es un derivado de carbohidrato, preferentemente la glucofuranosa.

Se entiende en el ámbito de la presente memoria que un haluro es un elemento seleccionado entre aquellos que componen el grupo 17 de la tabla periódica (halógenos).

En una realización particular del procedimiento descrito, en la etapa (1) se puede transformar primero sólo un grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (II) en un buen grupo saliente, para después sustituir dicho grupo por una azida mediante reacción con azida sódica, y finalmente se transforma el otro grupo hidroxilo que permanece

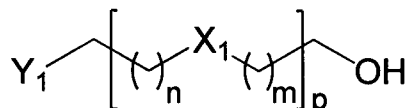
en otro buen grupo saliente, del mismo modo que se hace para el primero. Básicamente, en este caso se obtendría el compuesto de fórmula (V) de la siguiente forma:

(1a) transformar uno de los hidroxilos de un compuesto de fórmula (II):



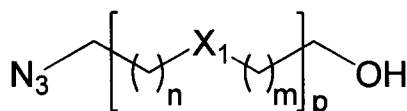
Fórmula (II)

en un buen grupo saliente Y_1 , para dar un derivado monohidroxilado de estructura (III):



Fórmula (III)

(1b) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (1a) con azida sódica, en un disolvente orgánico, para dar el compuesto de fórmula general (IV):



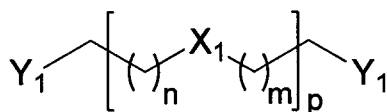
Fórmula (IV)

y

(1c) transformar el segundo hidroxilo del compuesto de fórmula (II) que todavía permanece en el compuesto obtenido en la etapa (1b) en un buen grupo saliente Y_1 , para dar el compuesto de estructura (V), donde n , m , p y X_1 tienen el significado previamente mencionado, e Y_1 es un átomo de halógeno o un sulfonato, preferentemente sulfonato, muy preferentemente mesilato o triflato.

En otra realización particular del procedimiento descrito, en la etapa (1) se transforman a la vez los dos hidroxilos del compuesto (II) en dos buenos grupos salientes, para después sustituir sólo uno de ellos con una azida mediante azida sódica. Básicamente, en este caso se obtendría el compuesto de fórmula (V) de la siguiente forma:

(1'a) Transformar los dos hidroxilos del compuesto de fórmula (II) en dos buenos grupos salientes Y_1 , para dar un compuesto de estructura (IIIa):



Fórmula (IIIa)

donde n , m , p , X_1 e Y_1 tienen el significado previamente mencionado; y

(1'b) sustituir uno de los grupos salientes Y_1 del compuesto obtenido en la etapa (1'a) por una función azida con azida sódica, con un disolvente orgánico, para dar el compuesto de fórmula general (V).

Preferentemente, en todos los compuestos mencionados, de fórmula (II) y (IIa), (III) y (IIIa), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (VIIIa), (IX) y (IXa), (X) y (Xa), (XI) y (XIa), (XII) y (XIIa) y (XIII) y (XIIIa) n y m son igual a 1, p es igual a 1, 2 ó 3, X_1 es oxígeno.

También preferentemente, en los compuestos de fórmula (II), (IIa), (III), (IIIa), y (V) Y_1 es mesilato.

Preferentemente, R' es diacetón-D-glucosa en el compuesto VIII y en el compuesto VIIIa.

También preferentemente, R es metilo en el compuesto (IX) y (IXa), (X) y (Xa), (XI) y (XIa), (XII) y (XIIa) y (XIII) y (XIIIa).

De manera preferida, la base estéricamente impedida para obtener un enantiómero en la etapa (4) es una trialkilamina, preferentemente seleccionado dentro del grupo que consiste en la trietilamina, la diisopropiletilamina (DIPEA), la colidina y la dimetilalanina, y siendo más preferentemente la trietilamina. En

cuanto a la base estéricamente no impedida para obtener un enantiómero en la etapa (4), es preferiblemente una amina aromática, preferentemente seleccionada dentro del grupo que consiste en la piridina, la dimetilaminopiridina (DMAP) y el imidazol, siendo más preferentemente la piridina.

5 Se ha comprobado que esta familia de compuestos, concretamente de los productos finales de las etapas 6' y 6'', presentan actividad biológica debido a su capacidad para activar el factor de transcripción Nrf2, lo que les otorga la posibilidad de emplearse en el campo de la medicina, entre otros, para prevenir o tratar una gran variedad de enfermedades y trastornos.

10 Así, un tercer aspecto de la presente invención está constituido por una composición que comprende en su formulación al menos un compuesto como el descrito anteriormente, en cualquiera de sus variantes. Esta composición puede ser del tipo farmacéutica, alimenticia, cosmética, homeopática, dietética y/o fitoterapéutica, en función de los componentes que acompañen al compuesto de fórmula (I).

15 La composición puede, por ejemplo, comprender a su vez al menos un adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, y/o al menos otro principio activo farmacéuticamente aceptable u otro excipiente conocido en el campo además del compuesto de fórmula (I), para dar lugar a una composición farmacéutica o medicamento que puede ingerir un individuo. La preparación de dicha composición farmacéutica puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia. Para su aplicación en terapia, los compuestos
20 de fórmula (I) se encontrarán, preferentemente, en una composición farmacéutica o forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I).

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

30 Los compuestos descritos en la presente invención, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I).

En otra realización particular, dicha composición farmacéutica se prepara en forma de una forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición terapéutica proporcionada por esta invención puede ser administrada por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicha
40 composición se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración de la composición terapéutica proporcionada por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.).

45 Del mismo modo, entre las composiciones alimenticias que comprenden el derivado de sulforafano de fórmula (I) se pueden encontrar como componentes biológicamente activos los comúnmente utilizados en la fortificación de un alimento para la composición de un alimento o bebida funcional. Entendiendo fortificación como la operación de añadir nutrientes exógenos a un alimento o bebida líquida o en polvo para ser reconstituida (como agua, tisanas, zumos, gelatinas) para cumplir una función específica, como puede ser mejorar la salud y reducir el riesgo de contraer enfermedades. Por su parte, las tisanas engloban infusiones, maceraciones, cocimientos, etc.

Por otra parte, las composiciones cosméticas que comprenden el derivado de sulforafano de fórmula (I) son seleccionadas entre cremas, lociones, líquidos o emulsiones, polvos compactos o sueltos, barras anhidras, geles y aceites, mascarillas, jabones y cosméticos solares (*water resistant* y *water proof*).

55 Un cuarto aspecto de la presente invención es el uso del compuesto de fórmula (I) aquí descrito, en cualquiera de sus realizaciones y alternativas, y de las composiciones que lo comprenden, en medicina. Debe entenderse de la presente invención que cualquiera de estos usos en el ámbito de la medicina se refieren también, y análogamente, a un compuesto de fórmula general (I) como el aquí descrito para su uso en medicina, así como a un método, como puede ser de administración, del compuesto para la prevención y tratamientos de enfermedades. Asimismo, engloba esta invención el uso de un compuesto de fórmula general (I) para preparar una composición para su uso en medicina, en cualquiera de los casos que se van a comentar.

65 En una realización preferida, dicho compuesto y dichas composiciones se usan para la prevención y el tratamiento de enfermedades y afecciones que cursen (es decir, en las que tienen lugar o se relacionan con) un proceso oxidativo. En otra realización preferida, dicho compuesto y dichas composiciones se usan para la

prevención y el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la activación del factor de transcripción Nrf2; en este caso, se puede dar a la vez un proceso oxidativo como el antes referido.

Preferentemente, dicho compuesto y dichas composiciones se usan en la prevención y tratamiento del cáncer, más preferentemente del cáncer seleccionado dentro del grupo compuesto por cáncer de pecho, de piel, del tracto gastrointestinal, respiratorio, de colon, de estómago, de esófago, de pulmón, de la cavidad oral, de faringe, de endometrio y de páncreas. De manera más preferida, se usa para prevenir y tratar un cáncer de páncreas, colon y/o gástrico provocado por acción de *Helicobacter pylori*.

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (I) y las composiciones que lo comprenden se usan para la prevención y el tratamiento de enfermedades atópicas, más preferentemente de una enfermedad seleccionada dentro del grupo compuesto por rinitis atópica, conjuntivitis, dermatitis y asma.

En otra realización particular de la invención, dicho compuesto y dichas composiciones se usan como antimicrobiano, preferentemente bacterias seleccionadas dentro del grupo compuesto por bacterias gram positivas, gram negativas y levaduras.

También preferentemente, dicho compuesto y dichas composiciones se usan como composición farmacéutica seleccionada entre una composición diurética, laxante, antianémica, protector frente a la degeneración macular relacionada con la edad, protector frente a la inflamación respiratoria causada por el asma, protector frente a la rinitis alérgica, protector frente a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y protector frente a la enfermedad de Parkinson y la degeneración causada por ROS (*Reactive Oxygen Species*).

Por último, la presente invención se refiere al uso de estos compuestos de fórmula general (I) y las composiciones que los comprenden en la prevención y tratamiento de una enfermedad seleccionada dentro del grupo compuesto por enfermedad cardiovascular, diabetes, trombosis cerebral, obesidad, diverticulosis y cataratas. Además, son capaces de reducir el riesgo de padecer dolencias cardíacas, preferentemente en enfermos de diabetes, y de contribuir al buen funcionamiento del sistema inmune.

El uso de los compuestos de la invención es compatible con su uso en protocolos en que los compuestos de la fórmula (I), o sus combinaciones, se usan por sí mismos o en combinación con otros tratamientos o cualquier procedimiento médico.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Descripción de las figuras

Figura 1. Espectro de RMN de ^1H para el análogo **15S_s**.

Figura 2. Espectro de RMN de ^1H para el análogo **16R_s**.

Figura 3. Gráfico representativo de los valores de expresión relativa de ARNm para los análogos **15S_s**, **15R_s** y **16R_s**, en comparación con el sulforafano Sigma-Aldrich® y el sulforafano sintetizado en el grupo de investigación de los inventores, en un test PCR a tiempo real para las enzimas de detoxificación glutamato cisteína ligasa (subunidad catalítica)(GCLC), glutamato cisteína ligasa (subunidad reguladora)(GCLM) y quinona oxidoreductasa (NQO1).

Figura 4. Gráfico representativo de los valores de expresión relativa de la actividad de la luciferasa para tres concentraciones diferentes (50nM, 0,5 y 5,0 μM) de los análogos **15S_s**, **15R_s** y **16R_s**, en comparación con el sulforafano Sigma-Aldrich® y el sulforafano sintetizado en nuestro grupo de investigación, en un test luciferasa.

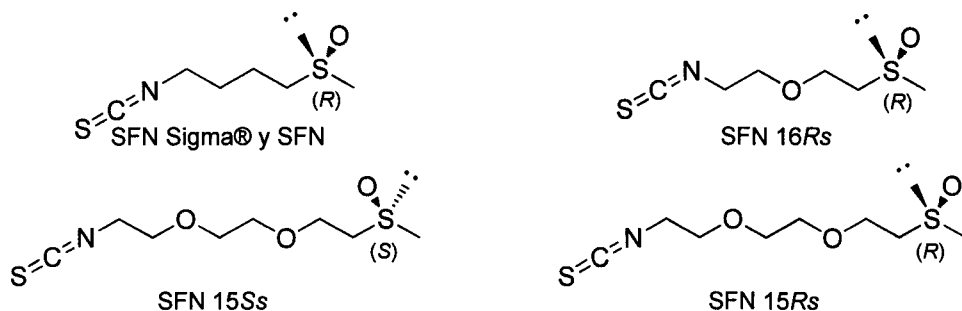


Figura 5. Curva de citotoxicidad de los compuestos 15S_s y 15R_s a cuatro concentraciones diferentes (10, 32, 100 y 320 mM) en comparación con el sulforafano Sigma-Aldrich® a cinco concentraciones diferentes (1, 3, 10, 32 y 100 mM) para las líneas celulares A-549 (adenocarcinoma humano de pulmón) y MRC-5 (fibroblastos embrionarios de pulmón), donde se indica la IC₅₀ para todos los productos en cada una de las líneas celulares utilizadas en el ensayo, expresada como la media ± el error estándar (SEM) de todos los ensayos realizados. Cada gráfico es representativo de al menos 3 experimentos independientes y tanto en ellos como para cada valor de IC₅₀ se indica el resultado del análisis estadístico para el *t-test* a través del valor *p*. El *t-test* indica si dos valores tienen una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico. Un valor de *p* superior a 0,05 no se considera estadísticamente significativo y no se representa mediante ningún símbolo, un valor de *p* inferior a 0,05 indica una significancia estadística y se indica con un asterisco (*), progresivamente si *p* es menor que 0,01 se representa con dos asteriscos y con tres si es inferior a 0,001.

Compuestos	IC ₅₀ ± SEM (μM)		p
	MRC-5	A-549	
SF	46,58 ± 2,19	19,61 ± 2,27	0,009
SF Sigma®	30,46 ± 2,02	16,47 ± 3,05	0,012
SF 15S _s	58,34 ± 6,54	22,72 ± 0,69	0,0260
SF 15R _s	67,35 ± 6,25	29,44 ± 3,89	0,0055

Ejemplos

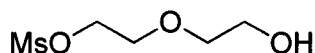
A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos descritos en la presente invención.

Ejemplo 1. Procedimiento de obtención de compuestos de fórmula (V) mediante transformación selectiva de uno de los dos grupo hidroxilos en buen grupo saliente, posterior formación de la monoazida y transformación final del segundo hidroxilo en buen grupo saliente.

1.1. Procedimiento general de mesilación selectiva.

A una disolución del etilenglicol correspondiente (1 equiv.) y NEt₃ (0,8 mol equiv.) en THF (100 mL) bajo atmósfera de Argon y a 0°C se añade cloruro de metanosulfonilo gota a gota (1 equiv.) Después de 1 h a 0°C, la reacción se trata con solución saturada de NH₄Cl y se extrae con CH₂Cl₂. Los residuos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna, usando CH₂Cl₂/MeOH en proporción 20:1 como eluyente.

Metanosulfonato de 5-hidroxi-3-oxapentilo (1)



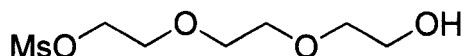
Se prepara siguiendo el procedimiento general a partir de dietilenglicol (21,22 g, 18,98 mL, 200 mmol) y NEt₃ (16,19 g, 22,30 mL, 160 mmol) en THF (100 mL) Se obtienen 12,04 g (33%) de (1) como un aceite amarillo.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 4,32-4,30 (m, 2H), 3,71-3,69 (m, 2H), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,74 (s, 1H)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 72,6, 69,2, 68,8, 61,5, 37,6.

EMAR: calculado para C₅H₁₃O₅S: [M+H]⁺ 185,0484 encontrado 185,0478 (-3,1 ppm).

Metanosulfonato de 8-hidroxi-3,6-dioxaoctilo (2)



Se prepara siguiendo el procedimiento general a partir de trietilenglicol (30,03 g, 26,70 mL, 200 mmol) y NEt₃ (16,19 g, 22,30 mL, 160 mmol) en THF (125 mL) Se obtienen 13,69 g (30%) de 2 como un aceite azulado.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 4,31-4,29 (m, 2H), 3,71-3,70 (m, 2H), 3,65-3,63 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 4H), 3,52-

3,50 (m, 2H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 72,5, 70,6, 70,2, 69,2, 68,9, 61,6, 37,6.

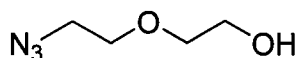
5 EMAR: calculado para $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{O}_6\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 229,0746 encontrado 229,0741 (-2,1 ppm).

1.2. Procedimiento de formación de monoazidas:

Procedimiento general de formación de monoazidas:

10 A una disolución del monomesilato correspondiente (1 equiv.) en EtOH se añade azida sódica (1 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 90 minutos. Transcurrido ese tiempo, se deja alcanzar la temperatura ambiente y se neutraliza con una disolución saturada de NaCl. La fase acuosa se extrae con éter etílico y los extractos orgánicos reunidos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica mediante columna cromatográfica usando como eluyentes AcOEt/Hex (1:1)

15 5-azido-3-oxapentanol (3)

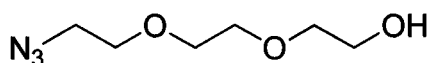


20 Se prepara siguiendo el procedimiento general a partir del monomesilato 1 (11,61 g, 63,06 mmol) en EtOH (100 mL) y azida sódica (4,51 g, 69,36 mmol). Se obtiene la azida 3 como un líquido amarillento con rendimiento del 64% (5,26 g).

25 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3,75-3,70 (m, 2H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,60-3,58 (m, 2H), 3,39 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 1H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 72,4, 69,9, 61,7, 50,7.

30 8-azido-3,6-dioxaoctanol (4)



35 Se prepara siguiendo el procedimiento general a partir del monomesilato 2 (11,50 g, 50,38 mmol) en EtOH (100 mL) y azida sódica (3,28 g, 50,38 mmol). Se obtiene la azida 4 como un líquido amarillento con rendimiento del 66% (5,81 g).

40 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3,74-3,70 (m, 2H), 3,68-3,65 (m, 6H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,39 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,36 (s, 1H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 72,6, 70,6, 70,3, 70,0, 61,6, 50,6.

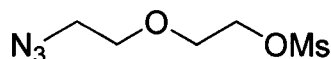
EMAR: calculado para $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 176,1033 encontrado 176,1035 (-1,2 ppm).

1.3. Procedimiento de mesilación:

Procedimiento general de mesilación

50 A una disolución de la azida correspondiente (1 equiv.) y NEt_3 (1,2 equiv.) en THF bajo atmósfera de Argon y a 0°C se añade cloruro de metanosulfonilo (1,5 equiv.) gota a gota. Después de 5h a temperatura ambiente, se neutraliza la reacción con NH_4Cl , se extrae con CH_2Cl_2 y se lava con disolución saturada de NaCl. El residuo obtenido por eliminación del disolvente de la fase orgánica se purifica por cromatografía en columna usando la mezcla AcOEt/hexano 1:1.

55 Metanosulfonato de 5-azido-3-oxapentilo (5)



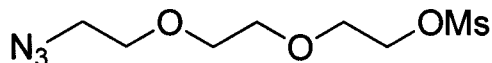
60 Se prepara siguiendo el procedimiento general a partir de 5-azido-3-oxapentanol 3 (4,5 g, 34,30 mmol) y NEt_3 (5,73 mL, 41,16 mmol) en THF (25 mL) adicionando cloruro de metanosulfonilo (3,98 mL, 51,45 mmol) gota a gota. Se obtiene 5 como un aceite amarillento con rendimiento cuantitativo.

65 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 4,35-4,33 (m, 2H), 3,76-3,74 (m, 2H), 3,66 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 70,2, 69,0, 50,7, 37,6.

EMAR: calculado para $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 210,0549 encontrado 210,0535 (-6,4 ppm).

Metanosulfonato de 8-azido-3,6-dioxaoctilo (6)



Se prepara siguiendo el procedimiento general a partir de 8-azido-3,6-dioxaoctil-1-ol **4** (4,5 g, 25,69 mmol) y NEt_3 (4,30 mL, 30,83 mmol) en THF (25 mL) adicionando cloruro de metanosulfonilo (2,98 mL, 38,54 mmol) gota a gota. Se obtiene **6** como un líquido amarillento con rendimiento cuantitativo (92%).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 4,33-4,32 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 6H), 3,34 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,02 (s, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 70,7, 70,6, 70,1, 69,3, 69,1, 50,7, 37,7.

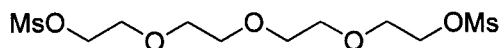
EMAR: calculado para $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254,0811 encontrado 254,0811 (0,1 ppm).

Ejemplo 2. Procedimiento de obtención de compuestos de fórmula (V) mediante transformación en un solo paso de los dos grupo hidroxilos en buenos grupos salientes, y posterior formación de la monoazida.

2.1 Procedimiento general de mesilación de los dos grupos hidroxilos en un único paso

A una disolución del etilenglicol correspondiente (1 equiv.) y NEt_3 (2.1 mol equiv.) en THF, bajo atmósfera de Argon y a 0°C se añade cloruro de metanosulfonilo gota a gota (2.1 equiv.) Después de 1 h a 0°C , la reacción se trata con solución saturada de NH_4Cl y se extrae con CH_2Cl_2 . Los residuos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora a vacío.

dimetanosulfonato de 3,6,9-trioxaundecilo (7)

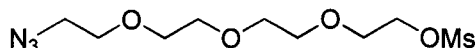


Se prepara siguiendo el procedimiento general a partir del tetraetilenglicol (25,00 g, 22,32 mL, 128,7 mmol), 2,1 equiv. de NEt_3 (37,67 mL, 270,3 mmol) y 2,1 equiv. de cloruro de mesilo (20,92 mL, 270,3 mmol) en THF (100 mL). Se obtienen 43,00 g de **7** como un aceite amarillo con un rendimiento cuantitativo (95%).

2.2 Procedimiento general de formación de la monoazida

Se preparan siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1 para la formación de monoazidas a partir del monomesilato correspondiente.

Metanosulfonato de 11-azido-3,6,9-trioxaundecilo (8)



Se prepara siguiendo el procedimiento general a partir del dimetanosulfonato de 3,6,9-trioxaundecilo **7** (46,12 g, 131,62 mmol) y azida de sodio (8,557 g, 131,62 mmol) en DMF (100 mL). Se añaden 100 mL de agua a la reacción y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se evapora a vacío. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna con una mezcla de AcOEt/Hex 1:3 rindiendo un líquido amarillento (30%).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 4,39-4,37 (m, 2H), 3,78-3,76 (m, 2H), 3,68-3,65 (m, 10H), 3,39 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,07 (s, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 70,9, 70,8, 70,7, 70,2, 69,4, 69,2, 50,9, 37,8.

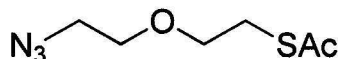
EMAR: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298,1081 encontrado 298,1073 (2,7 ppm)

Ejemplo 3. Procedimiento de formación de tioacetatos:

Procedimiento general de formación de tioacetatos

A una disolución del metanosulfonato del azido derivado correspondiente (1 equiv.) en DMF se añade tioacetato de potasio (1,2 equiv) poco a poco a temperatura ambiente. La reacción se deja agitar durante toda la noche, se lava con agua y se extrae tres veces con CH_2Cl_2 . Los residuos orgánicos se lavan con disolución saturada de NaHCO_3 y solución saturada de NaCl , se filtran y evaporan. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía en columna AcOEt/hexano 1:2.

Tioacetato de 5-azido-3-oxapentilo (9)



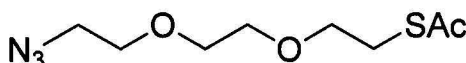
Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **5** (6,5 g, 31,07 mmol) en DMF (50 mL) y tioacetato de potasio (4,26 g, 37,28 mmol). Se obtienen 4,46 g (76%) de **9** como un líquido rojo oscuro.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3,65 (dt, $J = 5,7$ y $13,6$ Hz, 4H), 3,39 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,12 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 195,6, 69,9, 69,8, 50,8, 29,0.

EMAR: calculado para $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 190,0656 encontrado 190,0650 (3,0 ppm).

Tioacetato de 8-azido-3,6-dioxaoctilo(10)



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de **6** (5,00 g, 19,74 mmol) en DMF (40 mL) y tioacetato de potasio (2,71 g, 23,69 mmol). Se obtienen 3,80 g (83%) de **10** como un líquido rojo oscuro.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3,65 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,63-3,60 (m, 4H), 3,59 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,36 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 195,5, 70,7, 70,5, 70,2, 69,9, 50,8, 30,6, 29,0.

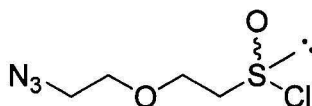
EMAR: calculado para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234,0912 encontrado 234,0914 (0,7 ppm).

Ejemplo 4. Procedimiento de síntesis de cloruros de sulfinilo

Procedimiento general de síntesis de cloruros de sulfinilo

A una disolución del tioacetato correspondiente (1 equiv.) en CH_2Cl_2 bajo atmósfera de argón y a -20°C se añade anhídrido acético (1 equiv.) y cloruro de sulfurilo (2 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 1h a -5°C , transcurrido ese tiempo, se evapora el disolvente y el residuo se seca a vacío. El crudo del cloruro de sulfinilo obtenido se pone bajo atmósfera de argón y se usa inmediatamente para la preparación del éster sulfinico.

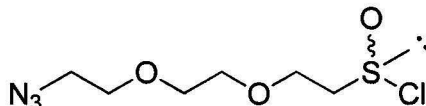
Cloruro de 5-azido-3-oxapentanosulfinilo (11)



Se prepara siguiendo el procedimiento habitual a partir de una disolución de tioacetato de 5-azido-3-oxapentilo **9** (1,00 g, 5,28 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL), anhídrido acético (0,5 mL, 5,28 mmol) y cloruro de sulfurilo (0,85 mL, 10,57 mmol). Se obtiene el cloruro de sulfinilo como un líquido verde oscuro (1,02 g) con un rendimiento cuantitativo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4,00 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,71-3,65 (m, 4H), 3,38 (t, $J = 4,9$ Hz).

Cloruro de 8-azido-3,6-dioxaoctanosulfinilo (12)



Se prepara siguiendo el procedimiento habitual a partir de una disolución de tioacetato de 8-azido-3,6-dioxaoctilo **10** (1,50 g, 6,43 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL), anhídrido acético (0,61 mL, 6,43 mmol) y cloruro de sulfuro (1,03 mL, 12,86 mmol).

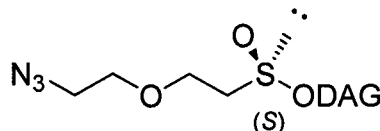
5 Ejemplo 5. Procedimiento de síntesis diastereoselectiva de sulfinatos de DAG de configuración S en el azufre.

Procedimiento general de síntesis diastereoselectiva de sulfinatos de DAG de configuración S en el azufre.

- 10 A una disolución de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (DAG) (1 equiv.) y diisopropil etil amina (DIPEA) (3,6 equiv.) en tolueno anhidro, a -78°C y bajo atmósfera de argón, se añade el cloruro de sulfinilo correspondiente (3,5 equiv.). Después de 2h de agitación a esta misma temperatura, se añade a la reacción HCl 1M y se extrae con CH₂Cl₂, los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evapora a vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna usando 2-propanol/hexano (1:10) como eluyente, obteniéndose el sulfinato de configuración S en el azufre como diastereoisómero mayoritario.

(S)-5-azido-3-oxapentanosulfinato de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosilo (13-S_S)

20



- 25 Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de (DAG) (0,5 g, 1,92 mmol) y DIPEA (1,20 mL) y cloruro de 5-azido-3-oxapentanosulfinilo **11** (6,72 mmol). Se obtienen así los ésteres sulfinicos con un 97% de rendimiento. El análisis del crudo de reacción en cloroformo deuterado muestra que los dos diastereoisómeros formados se encuentran en proporción 91:9. Tras purificación por cromatografía en columna se obtiene **13-S_S** (0,7 g, 87%) como diastereoisómero mayoritario en forma de aceite marrón.

30

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 5,89 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,30-4,23 (m, 2H, H4 y H5), 4,08 (dd, J = 5,9 y 6,1 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 3,5 y 5,2 Hz, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,30-2,94 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)

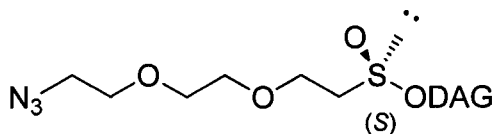
- 35 ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 112,6, 109,4, 105,2, 83,8, 80,5, 79,8, 72,5, 70,4, 67,0, 64,5, 58,2, 50,7, 26,9, 26,8, 26,4, 25,4.

EMAR: calculado para C₁₆H₂₇N₃O₈NaS: [M+Na]⁺ 444,1417 encontrado 444,1404 (-2,8 ppm)

- 40 [α]_D²⁵: -15,3 (c. 1,0, cloroformo)

(S)-8-azido-3,6-dioxaoctanosulfinato de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosilo (14-S_S)

45



- 50 Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de (DAG) (663,37 mg, 2,55 mmol) y DIPEA (1,60 mL) y cloruro de 8-azido-3,6-dioxaoctanosulfinilo **12** (8,92 mmol). Se obtienen los ésteres sulfinicos con un 78% de rendimiento. El análisis del crudo de reacción en cloroformo deuterado muestra que los dos diastereoisómeros formados se encuentran en proporción 68:32. Tras purificación por cromatografía en columna se obtiene **14-S_S** (578 mg, 54%) como diastereoisómero mayoritario en forma de líquido amarillo.

55

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 5,89 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H, H4 y H5), 4,08 (dd, J = 6,0 y 8,5 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 5,2 y 8,5 Hz, 1H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,69-3,63 (m, 6H), 3,38 (t, J = 5,0, 2H), 3,14 (ddd, J = 5,3, 8,1 y 13,5 Hz, 1H), 2,95 (ddd, J = 4,5, 5,2, y 13,5 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

60

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 112,6, 109,4, 105,2, 83,8, 80,5, 79,8, 72,5, 71,0, 70,7, 70,3, 66,9, 64,6, 58,4, 50,8, 26,9, 26,8, 26,4, 25,4.

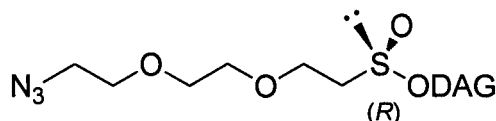
EMAR: calculado para C₁₈H₃₂N₃O₉S: [M+H]⁺ 466,1862 encontrado 466,1859 (0,6 ppm).

65

[α]_D²⁵: -36,1 (c. 1,0, cloroformo).

Ejemplo 6. Procedimiento de síntesis diastereoselectiva de sulfinatos de DAG de configuración *R* en el azufreProcedimiento general de síntesis diastereoselectiva de sulfinatos de DAG de configuración *R* en el azufre

A una disolución (S)-1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (DAG) (1 equiv.) y piridina (3,6 equiv.) en tolueno anhidro, a -78°C y bajo atmósfera de argón, se añade cloruro de sulfinilo correspondiente (3,5 equiv.). Después de 2h de agitación a esta misma temperatura, se añade a la reacción HCl 1M y se extrae con CH_2Cl_2 , los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con disolución saturada de NaHCO_3 y solución saturada de NaCl y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evapora a vacío obteniendo dos ésteres de sulfinato. Tras purificación por cromatografía en columna usando 2-propanol/hexano (1:10) como eluyente, se obtiene el sulfinato de configuración *R* en el azufre como diastereoisómero mayoritario.

(*R*)-8-azido-3,6-dioxaoctanosulfinato de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosilo (14-*R*_S)

Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de (DAG) (663,37 mg, 2,55 mmol) y Py (0,74 mL) y cloruro de 8-azido-3,6-dioxaoctanosulfinilo 10 (8,92 mmol) Se obtienen los ésteres sulfinicos con un 78% de rendimiento. El análisis del crudo de reacción en cloroformo deuterado muestra que los dos diastereoisómeros formados se encuentran en proporción 65:35. Tras purificación por cromatografía en columna se obtiene 14-*R*_S (577,4 mg, 54%) como diastereoisómero mayoritario en forma de líquido amarillo.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 5,90 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 4,17-4,09 (m, 3H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,71-3,61 (m, 6H), 3,39 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,20 (ddd, $J=5,7, 7,8$ y 13,5 Hz, 1H), 2,95 (dt, $J=5,0, 13,6$ Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

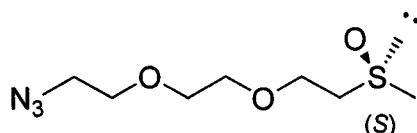
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 112,6, 109,6, 105,5, 83,9, 83,4, 81,0, 72,3, 70,9, 70,7, 70,3, 67,8, 64,2, 58,6, 50,9, 27,1, 26,9, 26,4, 25,5.

EMAR: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466,1843 encontrado 466,1859 (-3,5 ppm).

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$: -18,0 (c. 1,0, cloroformo).

Ejemplo 7. Procedimiento de síntesis enantioselectiva de metilsulfóxidosProcedimiento general de síntesis enantioselectiva de metil sulfóxidos.

A una disolución del sulfinato de DAG correspondiente (1 equiv.) en tolueno anhidro (10 mL) a 0°C se añade cloruro de metil magnesio en THF 1,4M (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante 2h a esa misma temperatura. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se neutraliza con disolución acuosa saturada de NH_4Cl . La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna con mezcla de disolventes AcOEt/MeOH, 9:1.

(*S*)-(+)-8-Azido-3,6-dioxaoctanil metil sulfóxido (15-*S*_S)

Se obtiene siguiendo el procedimiento habitual a partir del (*R*)-8-azido-3,6-dioxaoctanosulfinato de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosilo 14-*R*_S (400 mg, 0,95 mmol) en tolueno anhidro y con cloruro de metil magnesio (1,02 mL, 1,42 mmol) Se obtiene el sulfóxido (15-*S*_S) (150,20 mg, 72%) como un líquido amarillo.

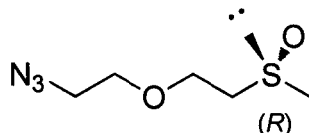
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3,92-3,88 (m, 2H), 3,67-3,63 (m, 6H), 3,36 (t, $J=5,0$ Hz, 2H), 2,99 (ddd, $J=6,1, 7,4$ y 13,4 Hz, 1H), 2,712 (dt, $J=4,3$ y 13,5 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 70,8, 70,6, 70,2, 63,8, 55,0, 50,8, 39,4.

EMAR: calculado para $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 222,0911 encontrado 222,0912 (-0,6 ppm).

$[\alpha]^{25}_D$: +61,4 (c 1,1) cloroformo.

(R)-(-)-1-Azido-5-(metilsulfinil)-3-oxapentano (16-*R_S*)



Se obtiene siguiendo el procedimiento habitual a partir del (S)-(1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosil) 5-azido-3-oxapentanosulfinato **13-*S_S*** (470 mg, 1,12 mmol) en tolueno anhidro y con cloruro de metil magnesio (1,2 mL, 1,67 mmol). Se obtiene el sulfóxido (16-*R_S*) (155,0 mg, 80%) como un líquido amarillo.

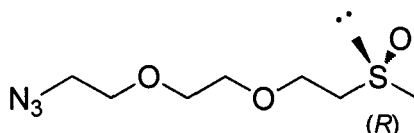
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3,91-3,88 (m, 2H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,36 (c, $J = 4,9$ Hz, 2H), 2,97 (ddd, $J = 6,0, 7,6$ y $13,5$ Hz, 1H), 2,85 (dt, $J = 4,3$ y $13,6$ Hz, 1H), 2,61 (s, 3H)

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 70,2, 63,6, 54,7, 50,7, 39,3.

EMAR: calculado para $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 178,0650 encontrado 178,0649 (-0,7 ppm).

$[\alpha]^{25}_D$: -89,3 (c 1) cloroformo.

(R)-(-)-8-Azido-3,6-dioxaoctanil metil sulfóxido (15-*R_S*)



Se obtiene siguiendo el procedimiento habitual a partir del (S)-8-azido-3,6-dioxaoctanosulfinato de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosilo **14-*R_S*** (150 mg, 0,36 mmol) en tolueno anhidro (5 mL) y con cloruro de metil magnesio (0,38 mL, 0,53 mmol). Se obtiene el sulfóxido **15-*R_S*** (60,00 mg, 75%) como un líquido amarillo.

Este producto presenta las mismas características espectroscópicas que su enantiómero **15-*S_S***.

EMAR: calculado para $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 222,0913 encontrado 222,0912 (0,3 ppm).

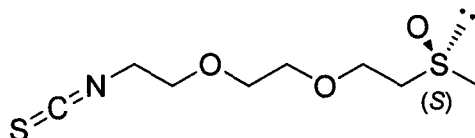
$[\alpha]^{25}_D$: -61,2 (c. 1,0, cloroformo).

Ejemplo 8. Procedimiento de síntesis de isotiocianatos

Procedimiento general de síntesis de isotiocianatos

A una disolución del azidoalquil metil sulfóxido correspondiente (1 equiv.) en éter, se añade trifenilfosfina (1,9 equiv.) Después de 3h de calentamiento a reflujo se evapora el disolvente. A este residuo se añade disulfuro de carbono y se calienta a reflujo durante 1h. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente a vacío. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de disolventes AcOEt/MeOH 10:1.

(S)-(+)-8-Isotiocianato-3,6-dioxaoctanil metil sulfóxido (17-*S_S*)



Se prepara siguiendo el procedimiento general a partir de una disolución de (S)-(+)-8-Azido-3,6-dioxaoctanil metil sulfóxido (**15-*S_S***) (78 mg, 0,35 mmol) en éter (4,0 mL), trifenilfosfina (175,66 mg, 0,67 mmol) y disulfuro de carbono (0,50 mL). Se obtiene el isotiocianato (**17-*S_S***) (55 mg, 66%) como un líquido amarillo.

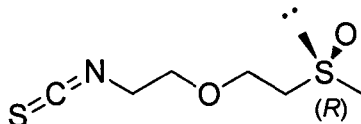
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3,94-3,92 (m, 2H), 3,70-3,65 (m, 8H), 3,02 (ddd, $J = 5,8, 7,8$ y $13,5$ Hz, 1H), 2,89 (dt, $J = 4,3$ y $13,7$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 132,7, 70,8, 70,7, 69,4, 63,8, 55,0, 45,4, 39,4.

EMAR: calculado para $C_8H_{16}NO_3S_2$: $[M+H]^+$ 238,0571 encontrado 238,0572 (-0,3 ppm).

$[\alpha]^{25}_D$: +62,8 (c. 1,0, cloroformo).

5 (R)-(-)-5-Isocianato-3-oxapentanol metil sulfóxido (18- R_S)



Se prepara siguiendo el procedimiento general a partir de una disolución de (R)-(-)-5-Azido-3-oxapentanol metil sulfóxido **16- R_S** (115 mg, 0,65 mmol) en éter (4,6 mL), trifenilfosfina (325,24mg, 1,24 mmol) y disulfuro de carbono (0,93 mL). Se obtiene el isotiocianato (**18- R_S**) (102 mg, 82%) como un líquido amarillo.

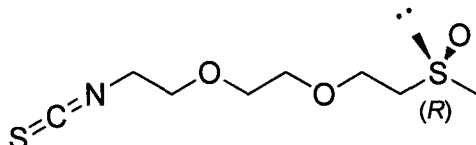
1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3, 96-3,89 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 4H), 3,00 (ddd, J = 5,2, 8,4 y 13,5 Hz, 1H), 2,86 (ddd, J = 3,9, 4,7 y 13,5 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H). Figura 2.

^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 133,5, 69,4, 63,7, 54,7, 45,3, 39,5.

EMAR: calculado para $C_6H_{12}NO_2S_2$: $[M+H]^+$ 194,0309 encontrado 194,0310 (0,3 ppm).

$[\alpha]^{25}_D$: -98,5 (c. 1,0, cloroformo).

25 (R)-(-)-8-Isocianato-3,6-dioxaoctanol metil sulfóxido (17- R_S)



Se prepara siguiendo el procedimiento general a partir de una disolución de (R)-(-)-8-Azido-3,6-dioxaoctanol metil sulfóxido **15- R_S** (43 mg, 0,19 mmol) en éter (4,0 mL), trifenilfosfina (96,84 mg, 0,37 mmol) y disulfuro de carbono (0,27 mL). Se obtiene el isotiocianato **17- R_S** (33 mg, 73%) como un líquido amarillo.

Este producto presenta las mismas características espectroscópicas que su enantiómero **17 S_S** .

EMAR: calculado para $C_8H_{16}NO_3S_2$: $[M+H]^+$ 238,0567 encontrado 238,0572 (-1,9 ppm).

$[\alpha]^{25}_D$: -62,5 (c. 1,0, cloroformo).

40 **Ejemplo 9. Estudio de la actividad biológica de los compuestos de fórmula general (I).**

La actividad biológica de los productos preparados en la etapa 6' y 6'' (6''c) se determinó mediante dos tests distintos:

1) Test de la Luciferasa (Gould S.J.; Subramani S. *Anal. Biochem.* 1998, 1, 5-13). Se trata de un método recombinante que se usa para medir indirectamente la actividad transcripcional de un gen midiendo la luz emitida por luciferina en presencia del ATP. De manera que podemos relacionar directamente la luz emitida con el funcionamiento del factor de transcripción Nrf2.

Insertamos los genes que codifican para la luciferasa en células inmortales de queratinocitos humanos (células HaCaT). Estas células transfectadas que contienen el gen de la luciferasa bajo el control de un promotor de interés emiten luz como consecuencia de la reacción de la enzima luciferasa con la luciferina, que es medida con un luminómetro, relacionando dicha emisión con la actividad antioxidante de la molécula de sulforafano y sus análogos.

En este ensayo se utilizan células HaCaT transfectadas con un plásmido ("reporter gene") que contiene un fragmento de 31 pares de bases del promotor *Nqo1* de rata que incluye el ARE (pGL3-rNQO1 ARE) (Favreau, L. V.; Pickett, C. B. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 24468), y el promotor contracorriente SV40 del gen de la luciferasa.

Una vez añadida la mezcla de transfección a las células, pasadas 24h se incuban con medio de cultivo fresco que contiene diferentes concentraciones de sulforafano y de sus análogos (50nm, 0,5 μ M, 5 μ M, 50 μ M, 500 μ M) o DMSO como control negativo.

Seguidamente la actividad de la luciferasa se determina con el luminómetro MicroLumatPlus LB96V (EG&G Berthold) expresando los resultados como la activación de X veces en comparación con las células tratadas con

DMSO. Los resultados se correlacionan con la actividad del factor de transcripción Nrf2 (Figura 3). Las concentraciones de 50 y 500 μ M resultaron tóxicas para las células (datos no incluidos en la figura).

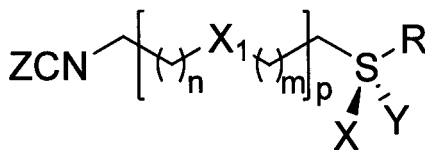
- 5 2) PRC cuantitativa a tiempo real ((qRT)-PCR): se tratan células de la línea HaCaT con los análogos del sulforafano durante 24h. Transcurrido este tiempo, las células son sometidas a un proceso de lisis que permite la extracción del ARNm. Este ARNm se transcribe en ADNc, que es usado en la PCR.

Con este método se cuantifica a nivel de ARNm la regulación de los genes endógenos diana del Nrf2. En concreto se cuantifica la expresión de los genes que codifican para GCLc, GCLm y NQO1 (Figura 4).

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



Fórmula (I)

donde:

R es una cadena lineal, ramificada, cíclica, heterocíclica, cíclica aromática, heterocíclica aromática, saturada, insaturada o un NR^1R^2 , donde R^1 y R^2 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H, cadena lineal, ramificada, cíclica, heterocíclica, cíclica aromática, heterocíclica aromática, saturada e insaturada; X e Y son seleccionados entre un átomo de oxígeno y un par de electrones, de tal forma que si X es un átomo de oxígeno entonces Y es un par de electrones, o viceversa;

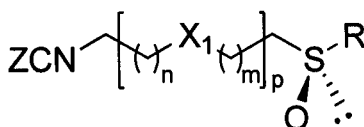
X_1 es seleccionado dentro del grupo compuesto por oxígeno, azufre, NR^3 y $^+\text{NR}^4\text{R}^5$, donde R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H, cadena lineal, ramificada, cíclica, saturada e insaturada;

n y m son un número entero natural mayor o igual a 0;

p es un número entero natural mayor o igual a 1; y

Z es azufre o selenio.

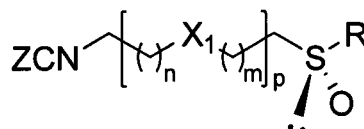
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es un átomo de oxígeno cuando Y es un par de electrones, de fórmula general (Ia):



Fórmula (Ia)

donde R, Z, X_1 , m, n y p se definen como en la reivindicación 1.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es un par de electrones cuando Y es un átomo de oxígeno, de fórmula general (Ib):



Fórmula (Ib)

donde R, Z, X_1 , m, n y p se definen como en la reivindicación 1.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde X_1 es oxígeno y Z es azufre.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R es seleccionado entre una cadena alquílica saturada lineal y una cadena alquílica ramificada.

6. Compuesto según la reivindicaciones 5, donde R es un grupo metilo.

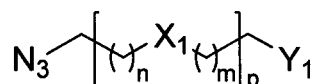
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el valor de n es igual al valor de m.

8. Compuesto según la reivindicación anterior, donde n y m son iguales a 1.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, donde p está comprendido entre 1 y 3, incluidos ambos límites.

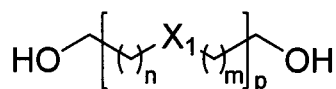
10. Un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) como el descrito en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende las siguientes etapas:

(1) obtener un compuesto de estructura (V):



Fórmula (V)

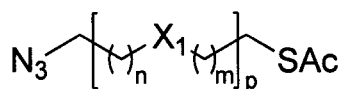
a partir de un compuesto de fórmula (II):



Fórmula (II)

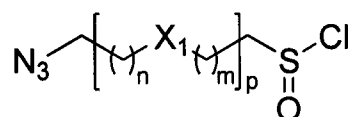
mediante transformación de los hidroxilos en buenos grupos salientes, Y_1 , donde Y_1 representa un átomo de halógeno o un grupo sulfonato; y reacción de sustitución nucleofílica de uno de estos grupos salientes, Y_1 , con azida sódica en un disolvente orgánico, consiguiéndose la incorporación en el compuesto de fórmula (V) de la función azida;

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) obtenido en la etapa anterior con tioacetato de potasio, en disolvente orgánico, para dar el compuesto de fórmula general (VI):



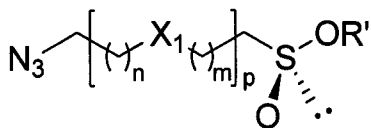
Fórmula (VI)

(3) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (2) con cloruro de sulfurilo y con anhídrido acético, en disolvente orgánico, a baja temperatura para dar el cloruro de sulfinilo de estructura VII:

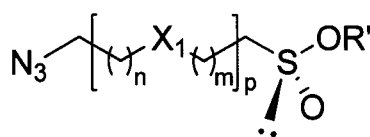


Fórmula (VII)

(4) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (3) con un alcohol secundario quiral derivado de carbohidratos $\text{R}'\text{OH}$, en un disolvente orgánico a baja temperatura y en presencia de una base estéricamente impedida o de una base estéricamente no impedida, para rendir un compuesto de estructura (VIII) o de estructura (VIIIa), respectivamente:

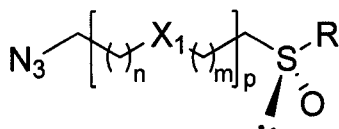


Fórmula VIII

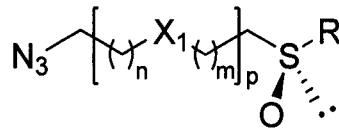


Fórmula VIIIa

(5) hacer reaccionar el compuesto (VIII) o el compuesto (VIIIa), obtenido en la etapa anterior (4), con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un organometálico de fórmula R^6M , un Grignard R^6MgX^2 , y un $\text{R}^1\text{R}^2\text{NM}$, donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en cadena lineal, ramificada, cíclica, heterocíclica, cíclica aromática, heterocíclica aromática, saturada e insaturada; R^1 y R^2 tienen el mismo significado que el definido para la fórmula general (I); X^2 es un átomo de halógeno y M es un átomo metálico en un disolvente orgánico a baja temperatura para obtener un producto de fórmula (IX) o fórmula (IXa), respectivamente:



Fórmula (IX)

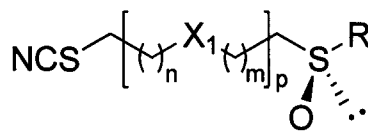
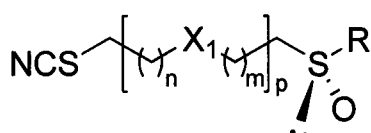


Fórmula (IXa)

y

(6) transformar el grupo azida del compuesto de fórmula (IX) o (IXa) de la etapa anterior en un grupo ZCN, de tal forma que:

(6') en el caso donde Z es azufre en la fórmula general (I), dicha transformación comprende hacer reaccionar el compuesto IX o el compuesto IXa obtenido en la etapa (5) con una triarilfosfina en un disolvente orgánico, calentando, y en un segundo paso con disulfuro de carbono, para obtener el producto de fórmula (X) o (Xa), respectivamente:

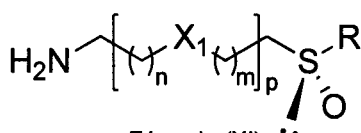


Fórmula (X)

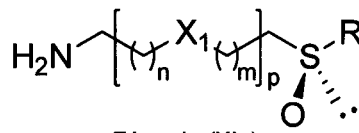
Fórmula (Xa)

(6'') en el caso donde Z es selenio en la fórmula general I, dicha transformación comprende

(6''a) hacer reaccionar la azida del compuesto (IX) o (IXa) con un agente reductor, para obtener un producto de fórmula (XI) o fórmula (XIa) respectivamente:

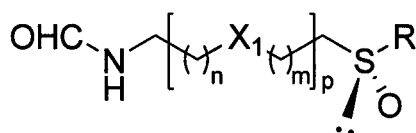


Fórmula (XI)

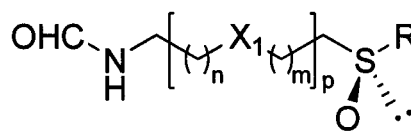


Fórmula (XIa)

(6''b) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (6''a) de fórmula XI o XIa, con un agente de transferencia de grupo formilo, para dar el compuesto de fórmula XII o XIIa respectivamente:



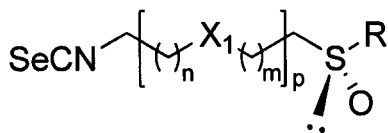
Fórmula (XII)



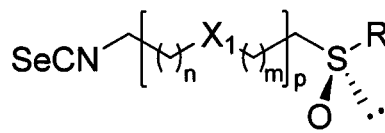
Fórmula (XIIa)

y

(6''c) transformar la formamida obtenida en la etapa (6''b) de fórmula XII o XIIa, en un isoselenocianato de fórmula XIII o XIIIa, con tiofosgeno y selenio, en presencia de una base y en disolvente orgánico:



Fórmula (XIII)



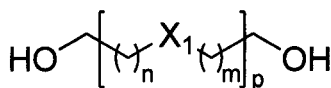
Fórmula (XIIIa)

donde n, m, p, X₁ y R se definen como en la reivindicación 1.

11. Procedimiento según la reivindicación anterior, donde latrilarilfosfina es trifenilfosfina.

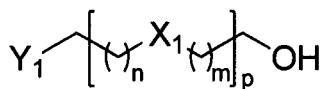
12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 ú 11, donde la etapa (1) se realiza de la siguiente manera:

(1a) transformar uno de los hidroxilos del compuesto de fórmula (II):



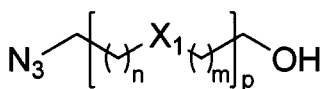
Fórmula (II)

en un buen grupo saliente, Y₁, para dar un derivado monohidroxilado de estructura (III):



Fórmula (III)

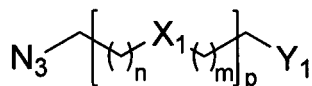
(1b) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (1a) con azida sódica, en un disolvente orgánico, para dar el compuesto de fórmula general (IV):



Fórmula (IV)

y

(1c) transformar el segundo hidroxilo del compuesto de fórmula (II) que todavía permanece en el compuesto obtenido en la etapa (1b) en un buen grupo saliente, Y_1 , para dar el compuesto de estructura (V)

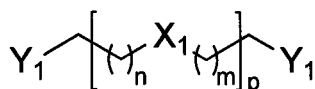


Fórmula V

donde n , m , p y X_1 se definen como anteriormente, e Y_1 un átomo de halógeno o un grupo sulfonato.

13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 ú 11, donde la etapa (1) se realiza de la siguiente manera:

(1'a) transformar los dos hidroxilos del compuesto de fórmula (II) en dos buenos grupos salientes, Y_1 , para dar un compuesto de estructura (IIIa):



Fórmula (IIIa)

donde n , m , p , X_1 e Y_1 se definen como anteriormente; y

(1'b) sustituir uno de los grupos salientes Y_1 del compuesto obtenido en la etapa (1'a) por una función azida con azida sódica, con un disolvente orgánico, para dar el compuesto de fórmula general (V).

14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, donde el alcohol secundario quiral derivado de carbohidratos es derivado de glucofuranosa.

15. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, donde Y_1 es un sulfonato.

16. Procedimiento según la reivindicación anterior, donde Y_1 es mesilato o triflato.

17. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, donde $R'OH$ es diacetón-D-glucosa.

18. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, donde R es metilo.

19. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18, donde la base estéricamente impedida es una trietilamina, preferentemente seleccionada dentro del grupo compuesto por la trietilamina, la diisopropiletilamina (DIPEA), la colidina y la dimetilnilina; y la base estéricamente no impedida es una amina aromática, preferentemente seleccionada dentro del grupo compuesto por la piridina, la dimetilaminopiridina (DMAP) y el imidazol.

20. Procedimiento según la reivindicación anterior, donde la base estéricamente impedida es la trietilamina, y la base estéricamente no impedida es la piridina.

21. Una composición que comprende en su formulación al menos un compuesto como el descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

22. Composición según la reivindicación anterior, que es seleccionada entre composición alimenticia, composición homeopática, composición dietética, composición fitoterapéutica, composición farmacéutica y composición cosmética.

23. Composición según la reivindicación anterior, donde la composición farmacéutica comprende además al menos un adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. Composición según la reivindicación anterior, que además comprende otro principio activo.

25. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o de la composición descrita en una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24 para uso en medicina.

26. Compuesto o composición según la reivindicación anterior, para prevención y tratamiento de enfermedades y afecciones que cursen un proceso oxidativo.
- 5 27. Compuesto o composición según la reivindicación 25, para la prevención y el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la activación del factor de transcripción NRf2.
- 10 28. Compuesto o composición según una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, para la prevención y tratamiento de cáncer, seleccionado dentro del grupo compuesto por cáncer de pecho, de piel, del tracto gastrointestinal, respiratorio, de colon, de estómago, de esófago, de pulmón, de la cavidad oral, de faringe, de endometrio y de páncreas; y preferentemente para el cáncer de páncreas, colon y/o gástrico provocado por acción de *Helicobacter pylori*.
- 15 29. Compuesto o composición según una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, para la prevención y el tratamiento de enfermedades atópicas, preferentemente seleccionada dentro del grupo compuesto por rinitis atópica, conjuntivitis, dermatitis y asma.
- 20 30. Compuesto o composición según una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, para su uso como antimicrobiano; preferentemente para bacterias seleccionadas dentro del grupo compuesto por bacterias gram positivas, gram negativas y levaduras.
- 25 31. Compuesto o composición según una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, para su uso como composición farmacéutica seleccionada entre una composición diurética, laxante, antianémica, protector frente a la degeneración macular relacionada con la edad, protector frente a la inflamación respiratoria causada por el asma, protector frente a la rinitis alérgica, protector frente a enfermedad pulmonar obstructiva crónica y protector frente a la enfermedad de Parkinson y la degeneración causada por *Reactive Oxygen Species*.
- 30 32. Compuesto o composición según una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, para su uso en la prevención y tratamiento de una enfermedad seleccionada dentro del grupo compuesto por enfermedad cardiovascular, diabetes, preferentemente resistente a la insulina, trombosis cerebral, obesidad, diverticulosis y cataratas.
- 35 33. Compuesto o composición según una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, para su uso en la mejora de la regeneración en pacientes con daño hepático agudo o crónico, y/o contribuir al buen funcionamiento del sistema inmune.

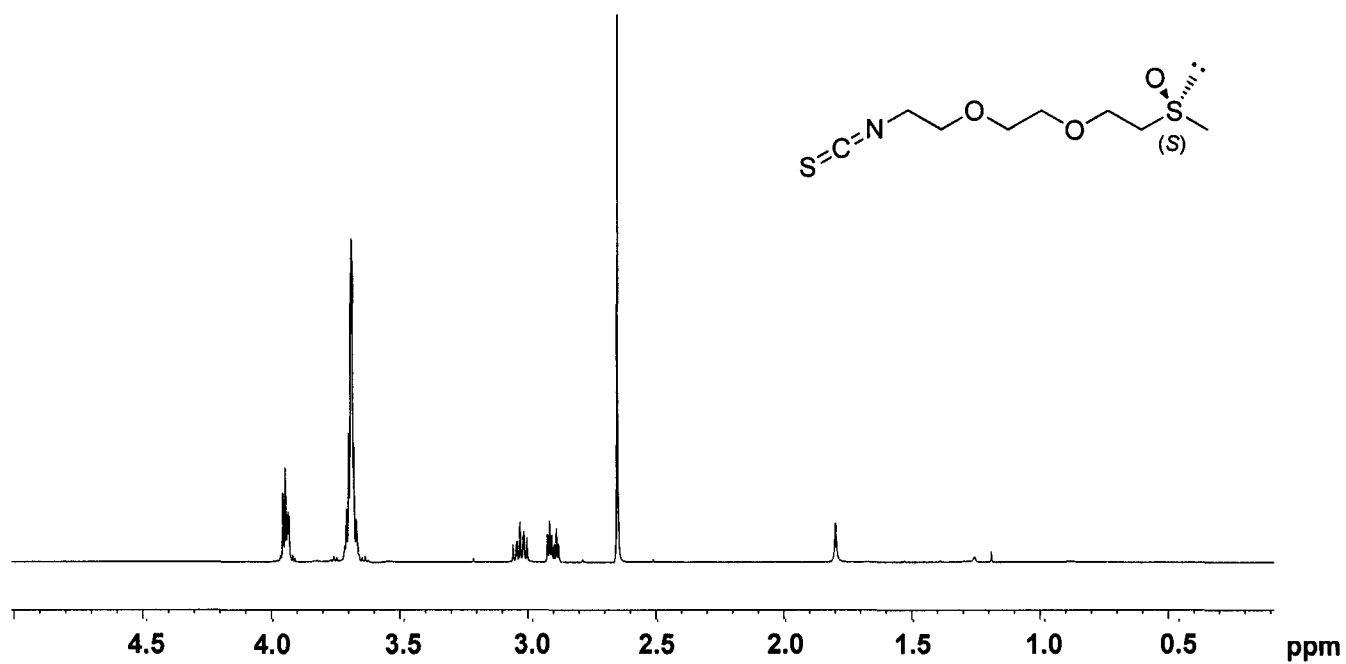


Fig. 1

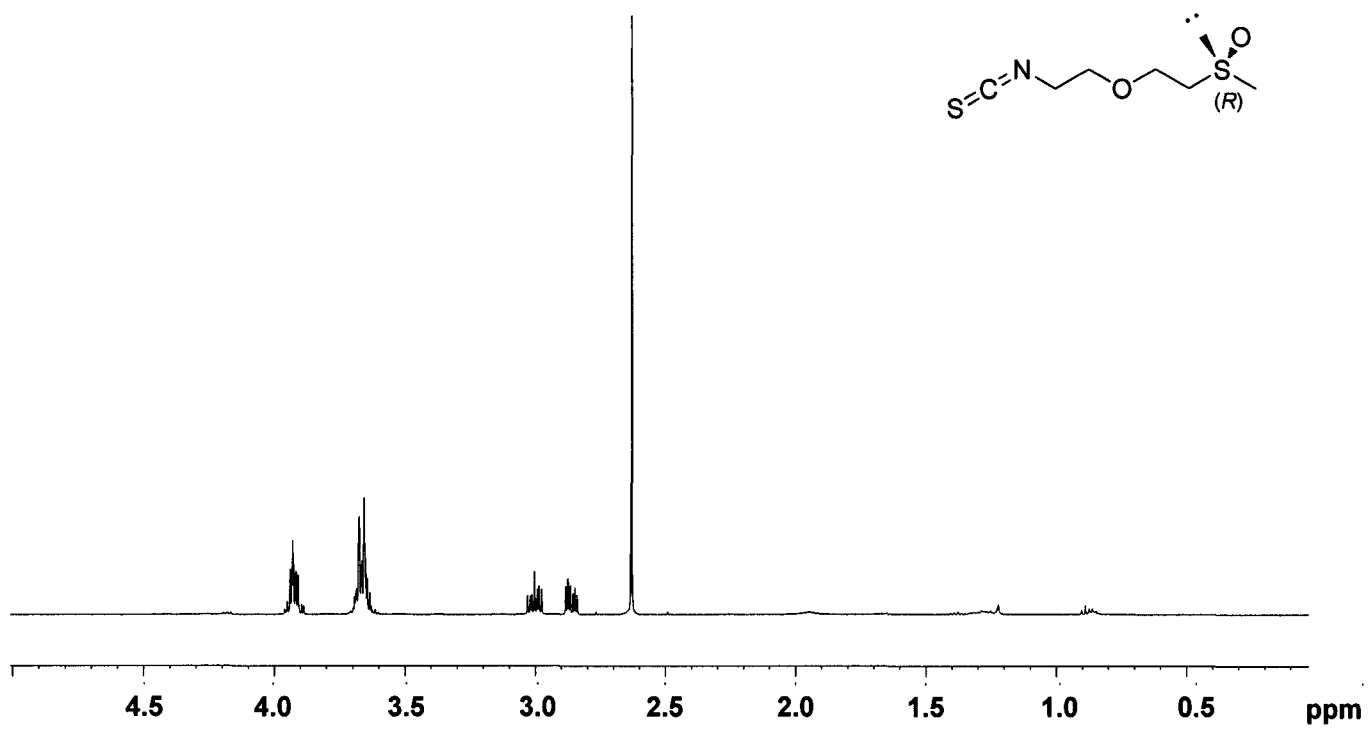


Fig. 2

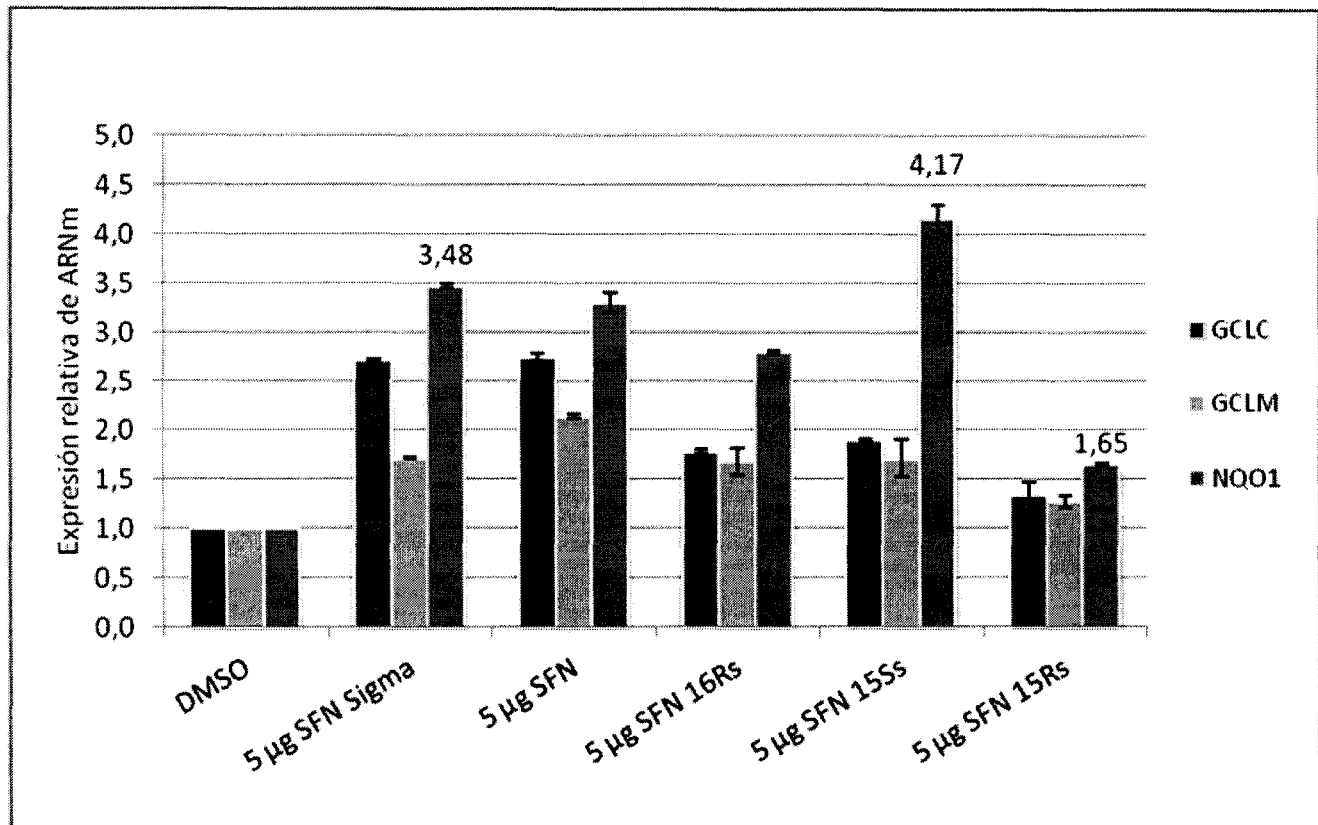


Fig. 3

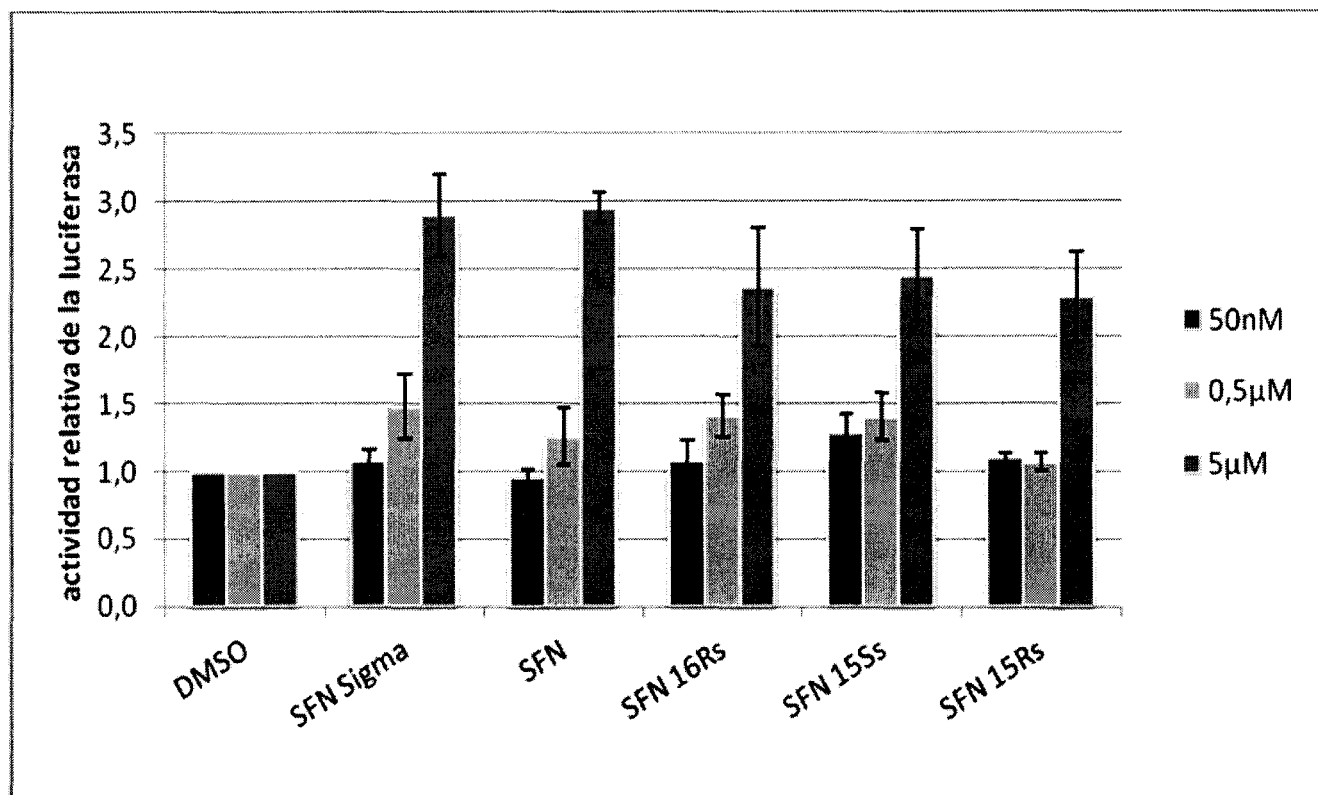


Fig. 4

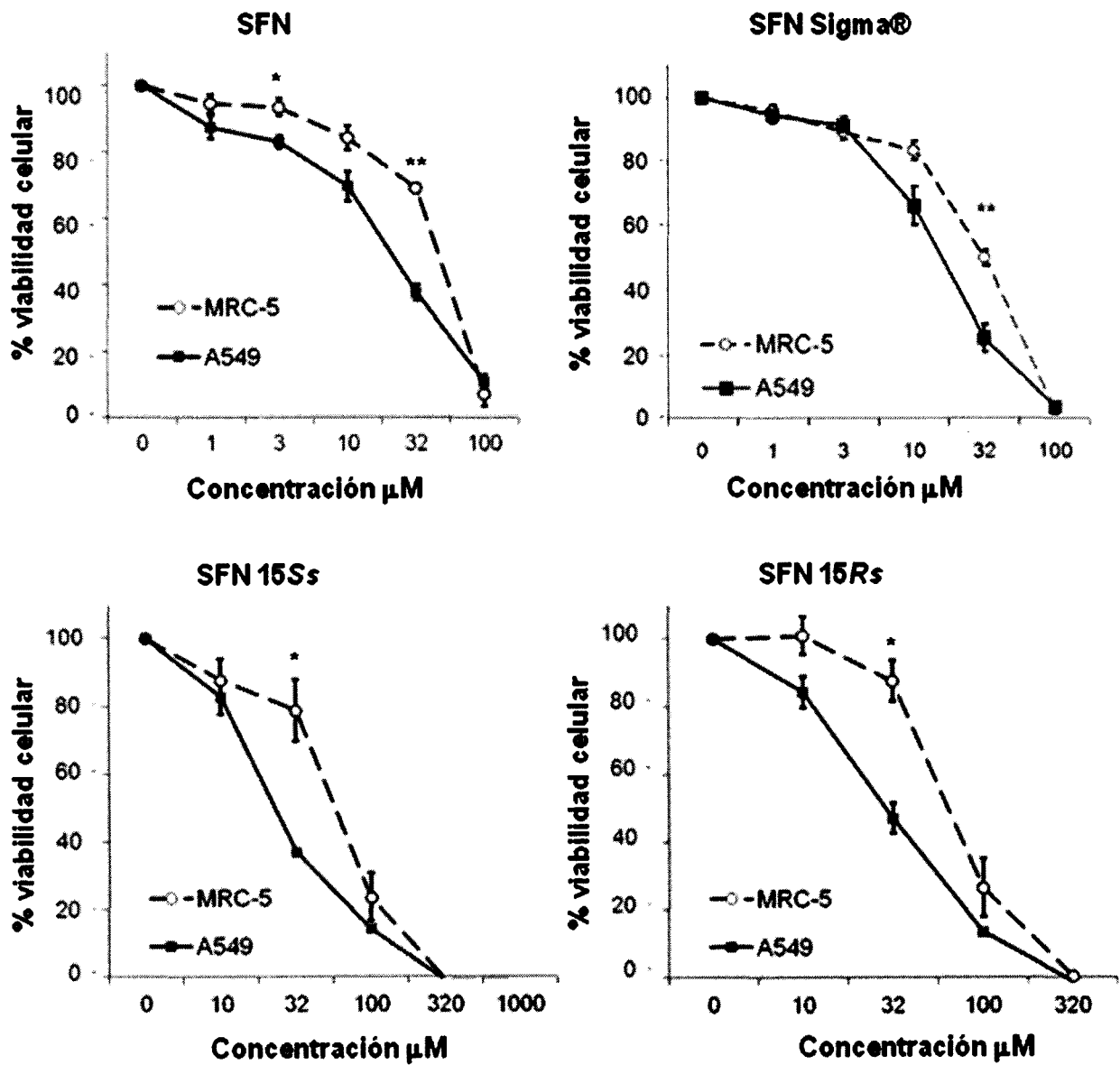


Fig. 5



- ②① N.º solicitud: 201230356
②② Fecha de presentación de la solicitud: 09.03.2012
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C331/20** (2006.01)
A61K31/26 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	N KHIAR et al, Journal Organic Chemistry 2009, vol 74, nº 16, págs 6002-6009. "Enantiopure sulforaphane analogues with various substituents at the sulfinyl sulfur. Asymmetric synthesis and biological activities", todo el documento	1-34
A	WO 2008091608 A1 (PHARMAGRA LABS) 31.07.2008, reivindicación 1.	21-23
A	M J KIM et al, Anticancer Research 2010, vol 30, págs 3611-3620. "Comparison of the apoptosis-inducing capability of sulforaphane analogues in human colon cancer cells", resumen.	23-34
A	JP 2008115133 A (KINJIRUSHI) 22.05.2008, resumen.	23

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
27.05.2013

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, ESPACENET, CAS, BIOSIS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.05.2013

Declaración**Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)**

Reivindicaciones 1-34
Reivindicaciones

SI
NO

Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)

Reivindicaciones 1-34
Reivindicaciones

SI
NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	N KHIAR et al, Journal Organic Chemistry 2009, vol 74, nº 16, págs 6002-6009. "Enantiopure sulforaphane analogues with various substituents at the sulfinyl sulfur. Asymmetric synthesis and biological activities", todo el documento.	2009
D02	WO 2008091608 A1 (PHARMAGRA LABS)	31.07.2008
D03	M J KIM et al, Anticancer Research 2010, vol 30, págs 3611-3620. "Comparison of the apoptosis-inducing capability of sulforaphane analogues in human colon cancer cells", resumen.	2010

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a los compuestos de fórmula general (I) de la reivindicación 1, las dos formas enantiómeras (Ia) y (Ib) de las reivindicaciones 2 y 3, más concretamente a los compuestos con los sustituyentes de las reivindicaciones 4-9; el procedimiento de obtención de estos compuestos (reivindicaciones 10-20) a través de los intermedios de fórmulas (II) a (V) y (VI) a (XIII) de las reivindicaciones 10, 12 y 13 y una composición (reivindicaciones 21-34) que comprende en su formulación un compuesto de fórmula (I), encapsulado en una ciclodextrina, para uso, entre otros, farmacéutico, cosmético y dietético, para la prevención y tratamiento de enfermedades dependientes de la activación del factor de transcripción Nrf2 y/o relacionadas con procesos oxidativos, entre otras cáncer, enfermedad de Parkinson, infecciones microbianas...

El documento D1 divulga análogos de sulforafano sustituidos en el azufre del grupo sulfinilo, su síntesis y actividad biológica; los compuestos de fórmula (I) de la solicitud se diferencian del sulforafano en la cadena carbonada, que intercala átomos de oxígeno, luego son diferentes de los divulgados en D1.

El documento D2 divulga un método de estabilizar el sulforafano (ver reivindicación 1) que consiste en formar un complejo entre el sulforafano y una dextrina y el documento D3 divulga las propiedades antioxidativas frente a ROS (reactive oxygen species) y actividad frente al cáncer del sulforafano.

No se han encontrado divulgados con anterioridad los compuestos de fórmula (I) ni los enantiómeros (Ia) y (Ib) de la solicitud, luego la invención es nueva; además se considera inventiva pues no resulta evidente para un técnico en la materia que intercalar átomos de oxígeno en la cadena carbonada suponga mejores resultados en cuanto a la actividad biológica, el técnico en la materia debería diseñar diferentes variaciones en la estructura del sulforafano, diseñar asimismo su síntesis y evaluar la actividad de los compuestos resultantes, sin que ello sea previsible sin los correspondientes resultados experimentales.

En consecuencia se considera que las reivindicaciones 1-34 de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva según los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.